

N-Biarylamide

Die Erfindung betrifft N-Biarylamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnis-

5

Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi und Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von $\alpha 1-9$ und $\beta 1-4, \gamma, \delta, \epsilon$ -Untereinheiten) oder identisch ($\alpha 7-9$) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee und Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani and Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des $\alpha 7$ -Subtyps ($\alpha 7$ -nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der $\alpha 7$ -nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide und Leslie, *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

10

15

20

25

Bestimmte Chinuclidincarbonsäureanilide sind als Antiarrhythmika und Lokalanästhetika beschrieben (vgl. beispielsweise FR 1.566.045, GB 1 578 421 und Oppenheimer et al., *Life Sci.* 1991, 48, 977-985).

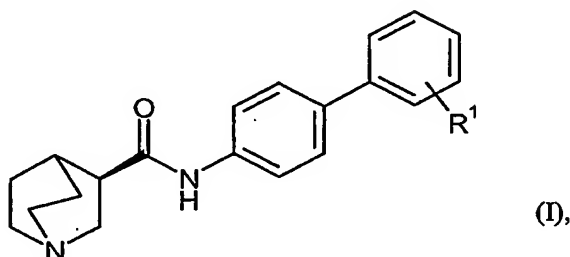
Die WO 01/60821 offenbart Biarylcarbonsäureamide mit Affinität zum $\alpha 7$ -nAChR zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen.

30

Die WO 03/043991, WO 03/055878 und WO 04/013136 offenbaren Chinuclidinamin-Derivate und die WO 03/051874, WO 03/078431 und DE 10162442.5 offenbaren Chinuclidinsäure-Derivate.

vate, die sich als $\alpha 7$ -nAChR Agonisten zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen eignen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



5 in welcher

R^1 eine Gruppe der Formel $-NR^2-CO-NR^3R^4$, $-NR^2-CO-CO-OR^5$, $-NH-SO_2-R^6$, $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei

R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl,

10 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl,

welches gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder

15 R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Aryl, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

20 R^6 C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

5 R⁸ C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, wobei C₁-C₆-Alkyl mit C₁-C₆-Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

bedeutet, und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

30 Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze)

oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder N-Methylpiperidin.

5 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen
10 umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

Aryl steht für Naphthyl oder Phenyl, bevorzugt Phenyl.

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw.
15 1 bis 4, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1
20 bis 4, bevorzugt mit 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C₃-C₈-, C₃-C₆- und C₃-C₆-Cycloalkyl stehen für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl und besonders bevorzugt Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

25 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu
30 4, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, und Pyridazinyl.

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl steht für einen heterocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, bevorzugt sind N und O. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seinen genannt: Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R¹ eine Gruppe der Formel -NR²-CO-NR³R⁴, -NR²-CO-CO-OR⁵, -NH-SO₂-R⁶,

-SO₂NHR⁷ oder -NH-CO-R⁸, wobei

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl,

welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder

R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind,

ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, oder Aryl, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

R⁶ C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

- 5 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- R^8 C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl mit C_1 - C_4 -Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

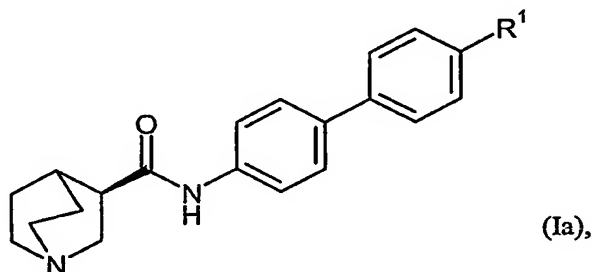
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 10 R^1 eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}^3$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^7$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$, wobei

- R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl, welches gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert ist,
- 15 R^6 C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist,
- R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, welches gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist,
- R^8 C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Methoxymethyl oder Phenyl, welches durch Fluor oder Chlor substituiert ist,

- 20 bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel

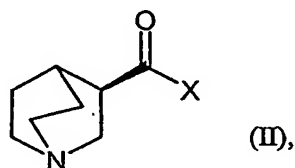


in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

- 5 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

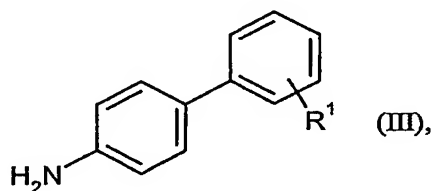
[A] Verbindungen der Formel



in welcher

- 10 X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Pentafluorphenoxy steht,

mit einer Verbindung der Formel



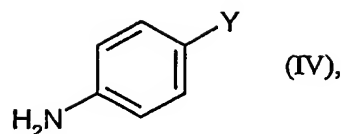
in welcher

- 15 R^1 die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt,

oder

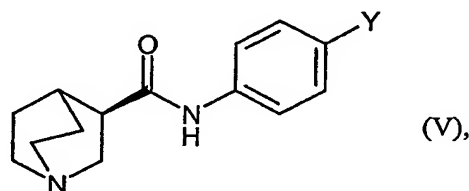
[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel



in welcher

Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Triflat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

5 gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel

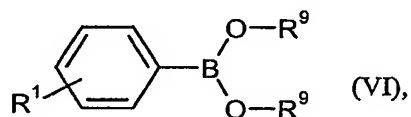


in welcher

10 Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umsetzt,

und diese dann in einer Kupplungsreaktion mit Verbindungen der Formel



in welcher

15 R¹ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, und

R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH₂CH₂- oder C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in Gegenwart einer Base umsetzt,

und die resultierenden erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

5 Wenn X eine Abgangsgruppe ist, sind Chlor, Mesyloxy und Isobutyloxycarbonyloxy, besonders Chlor bevorzugt.

10 Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-
glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethyl-
formamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin. Bevorzugt ist Dimethyl-
formamid, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform.

15 Kondensationsmittel für die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-
phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylami-
noverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäure-
anhydrid, oder Isobutylchloroformiat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder
Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-
yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-
tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-
25 methyluronium-hexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phos-
phonium-hexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfs-
nucleophils wie z.B. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

30 Besonders bevorzugt ist HATU oder die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in Dimethylformamid.

Basen für die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Alkali-
carbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische

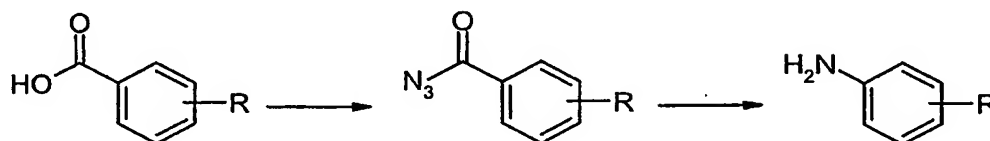
Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise werden die Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I) und (II) + (IV) \rightarrow (V) in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

- 5 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder andere Lösemittel wie Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder 1,2-Dimethoxyethan.
- 10 Für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) geeignete Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Kupplungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Palladium(II)acetat oder Bis-(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178ff; Miyaura et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314).
- 15 Für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) geeignete Basen sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Bariumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat. Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat oder Natriumcarbonat.
- Vorzugsweise wird der Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (I) in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 130°C bei Normaldruck durchgeführt.
- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren [vgl. z.B. für Verbindungen der allgemeinen Formel (II): Kato et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1351-1357; Orlek et al., *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726-2735; Plate et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 449-454; für Verbindungen der allgemeinen Formel (VI): D.S. Matteson, in: *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Hrsg. K. Hafner, C.W. Rees, B.M. Trost, J.-M. Lehn, P. v. Ragué Schleyer, Springer-Verlag, Heidelberg 1995; H.C. Brown, G.W. Kramer, A.B. Levy, M.M. Midland, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley, New York 1975; A. Pelter, K. Smith, H.C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London 1988].
- 25
- 30 Die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) sind ebenfalls bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky et al., Hrsg., Elsevier, 1996). So können beispielsweise Benzoe-

säurederivate gemäß folgendem Syntheschema via Umlagerung (Curtius-Abbau) der korrespondierenden Carbonsäureazide in die entsprechenden Anilinderivate überführt werden (vgl. z.B. S. Deprets, G. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 7, 1353ff.):

Syntheschema



5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

10 Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere als Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR-Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntington'sche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

15

20

25

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prävention und Behandlung der Folgen von neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden. Als bevorzugte Beispiele für neurodegenerative Erkrankungen seien Alzheimer'sche Krankheit und Parkinson'sche Krankheit genannt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen
- 10 Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden
- 15 sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

20 **1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen**

Der [3 H]-Methyllycaconitine Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. (*Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690) beschriebenen Methode.

- 25 Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v) [0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN₃, pH 7.4, 4°C] bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

- 30 Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

Die P2-Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 μ l (Membranproteinmenge 0.1–0.5 mg) für 2.5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1-5 nM [3 H]-Methyllycaconitine, 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1 μ M α -Bungarotoxin oder 100 μ M Nicotin oder 10 μ M MLA (Methyllycaconitine).

Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na₂HPO₄, 5 mM KH₂PO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC₅₀-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [3 H]-Methyllycaconitine wird die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K_i bestimmt ($K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$).

Anstelle von [3 H]-Methyllycaconitine können auch andere α 7-nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [125 I]- α -Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	K _i -Wert [nM]
2	2
5	< 1
7	< 1
11	16
15	27

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspiziert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

Erwachsene Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die totale Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem

Jungtier hat. Danach wird das Juvenile herausgenommen und das Adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das Versuchstier mit Substanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Substanzgabe wird das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trial 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

DAD	Dioden-Array-Detektor
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck- / Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
min.	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBS	phosphate buffered saline
PdCl ₂ (dppf)	Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)chlorid
RT	Raumtemperatur (20°C)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)

HPLC- und LC-MS-Methoden:**Methode 1:**

- 5 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 mL HClO₄/L H₂O, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 mL/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2:

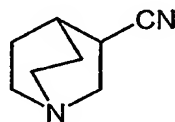
- 10 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 mL/min → 4.5 min 0.75 mL/min → 5.5 min 1.25 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µL 50 %-ige Ameisensäure / L, Eluent B: Acetonitril + 500 µL 50 %-ige Ameisensäure / L; Gradient: 0.0 min 0 % B → 2.9 min 70 % B → 3.1 min 90 % B → 4.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 mL/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**

(rac)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril



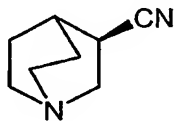
10

20.4 g (163 mmol) 3-Chinuclidinon und 41.4 g (212 mmol) (4-Toluolsulfonyl)methylisocyanid werden in 435 mL 1,2-Dimethoxyethan und 16 mL trockenem Ethanol unter Eiskühlung vorgelegt. Es werden 45.7 g (407 mmol) Kalium-tert.-butoxid langsam zugegeben, so dass die Tempertaur auf maximal 10°C ansteigt. Anschließend wird 2.5 h lang auf 40°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird entstandener Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan → Essigsäureethylester → Essigsäureethylester/Methanol 50:1). Es werden 22.9 g (quant.) des racemischen Produktes in leicht verunreinigter Form erhalten.

15

Beispiel 2A

20 (R)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril



20

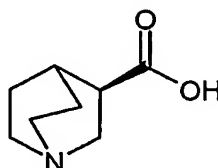
Die Enantiomerentrennung des Racemats aus Beispiel 1A erfolgt mittels HPLC an chiraler Phase [Säule: Daicel Chiralpak AD 250 mm x 20 mm; Eluent: 5 % Wasser, 87 % Acetonitril, 8 % Acetonitril mit 2 % Diethylamin; Fluss: 10 mL/min; Detektion: 220 nm; Injektionsvolumen: 0.3 mL].

Aus der Trennung von 20 g racemischen 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril werden 8.7 g der Titelverbindung (87 % d. Th.) isoliert.

R_t = 6.19 min [Chiralpak AD 250 mm x 4.6 mm, 10 μ m; Eluent: 5 % Wasser, 95 % Acetonitril mit 2 % Diethylamin; Temperatur: 30°C; Fluss: 1.0 mL/min].

5 Beispiel 3A

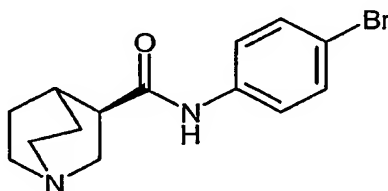
(*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure



7.50 g (55.1 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonitril (Beispiel 2A) werden zusammen mit 78 mL konz. Salzsäure 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und verbleibendes Wasser mehrfach mit Toluol abdestilliert. Es werden 12.9 g der Titelsubstanz, die noch anorganische Salze enthält, erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Beispiel 4A

(3*R*)-*N*-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxamid



9.17 g (47.8 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure (Beispiel 3A) werden zusammen mit 160 mL Thionylchlorid 1 h lang unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird unter reduziertem Druck entfernt und Reste azeotrop zusammen mit Toluol abdestilliert. Das so erhaltene Säurechlorid wird zusammen mit 8.19 g (47.6 mmol) 4-Bromanilin und 24.6 mL (190.4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 59 mL DMF 72 h lang bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan \rightarrow Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 70:30:2) chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und der Rückstand im Hochvakuum

getrocknet. Es werden 5.5 g (37 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert. Die absolute Konfiguration wurde durch Kristallstrukturanalyse von Einkristallen zugeordnet.

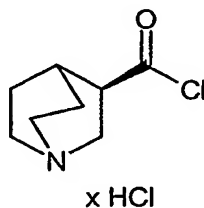
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.06 (s, 1H), 7.70-7.40 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.94-2.45 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 3H), 1.45-1.15 (m, 1H).

5 HPLC (Methode 1): R_t = 3.84 min.

MS (ESIpos): m/z = 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 5A

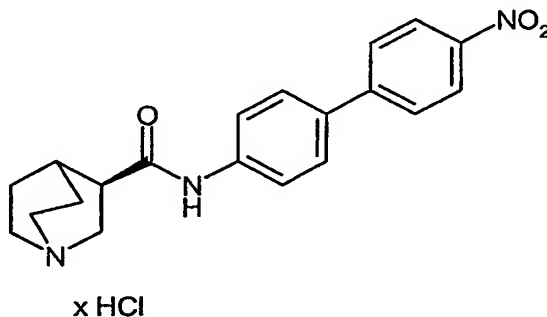
(3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid



10 Zu einer Lösung von 2.0 g (12.89 mmol) (*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure (Beispiel 3A) in 10 mL Toluol werden 8.18 g (64.43 mmol) Oxalylchlorid zugetropft. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und zweimal mit Toluol codestilliert. Nach der Trocknung im Hochvakuum erhält man 2.31 g (85.2 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

15 Beispiel 6A

(3*R*)-*N*-(4'-Nitrobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 490 mg (2.33 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 250 mg (1.17 mmol) 4-Amino-4'-nitrobiphenyl in

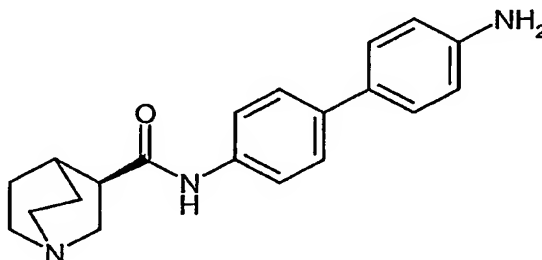
11 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 480 mg (3.50 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h lang bei 100°C gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wird in Methanol suspendiert und filtriert. Der Filtrationsrückstand wird mit Wasser gewaschen, mit 20 mL einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das obige Filtrat wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, in 5 mL einer 3:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure aufgenommen, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Aus dem Filtrationsrückstand werden so 291 mg (61.7 % d. Th.) und aus dem Filtrat weitere 65 mg (12.4 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.13$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 352$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 7A

(3R)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid



x 2 HCl

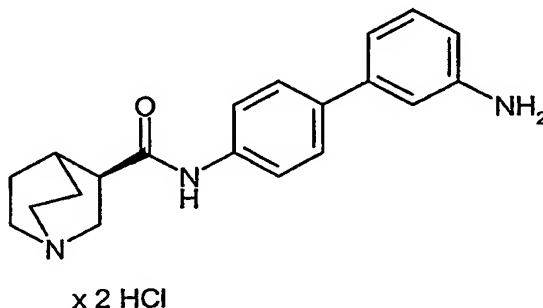
15 Eine Lösung von 739 mg (2.10 mmol) (3R)-N-(4'-Nitrobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid (Beispiel 6A) in 10 mL Methanol und 5 mL 2 N Salzsäure wird in Gegenwart von 448 mg (0.21 mmol) 5% Palladium auf Kohle für 2 h unter Normaldruck hydriert. Nach Filtration über Kieselgur wird mit Methanol gewaschen und das Filtrat eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 755 mg (89.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

20 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.04$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 322$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 8A

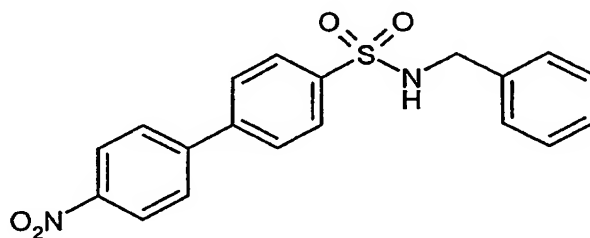
(3*R*)-N-(3'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid



5 Eine entgaste Mischung aus 200 mg (0.58 mmol) (3*R*)-N-(4-Bromphenyl)-1-azabicyclo-
[2.2.2]octan-3-carboxamid (Beispiel 4A), 215.2 mg (0.58 mmol) 3-Aminophenylboronsäure-Hemi-
sulfat, 579 μ L (1.74 mmol) 3 N Natronlauge und 21.2 mg (0.03 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ in 3 mL DMF
wird für 18 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mittels präparativer HPLC aufge-
reinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt und erneut ein-
geengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 146 mg (39.4 % d. Th.) der Titelverb-
10 dung, welche ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

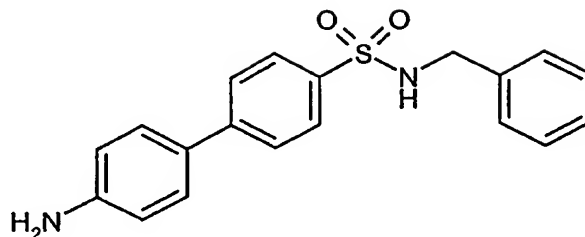
Beispiel 9A

N-Benzyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid



15 Zu einer Lösung von 150 mg (0.50 mmol) 4'-Nitrobiphenyl-4-sulfonsäurechlorid in 2.0 mL DMF
werden 0.28 mL (2.52 mmol) Benzylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das
Reaktionsgemisch mit 2.5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und
im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 159 mg (74.4 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne
weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

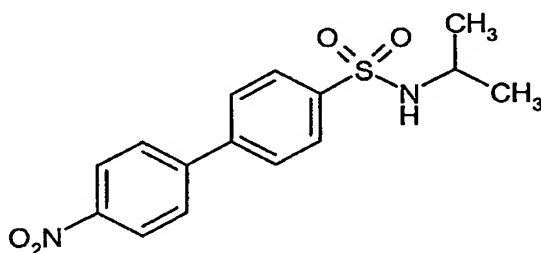
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.83$ min.; $m/z = 369$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 10A**4'-Amino-N-benzylbiphenyl-4-sulfonamid**

- 5 Zu einer Lösung von 136 mg (0.37 mmol) N-Benzyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 9A) in 2.0 mL DMF werden 416.5 mg (1.85 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 117 mg (84.3 % d. Th.) der Titelverbindung.

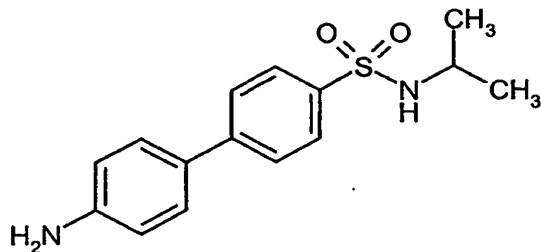
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.91$ min.

- 10 MS (ESIpos): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 11A**N-Isopropyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid**

- 15 Zu einer Lösung von 150 mg (0.50 mmol) 4'-Nitrobiphenyl-4-sulfonsäurechlorid in 2.0 mL DMF werden 0.22 mL (2.52 mmol) Isopropylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 2.5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 126 mg (64.4 % d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.66$ min.; $m/z = 321$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 12A**4'-Amino-N-isopropylbiphenyl-4-sulfonamid**

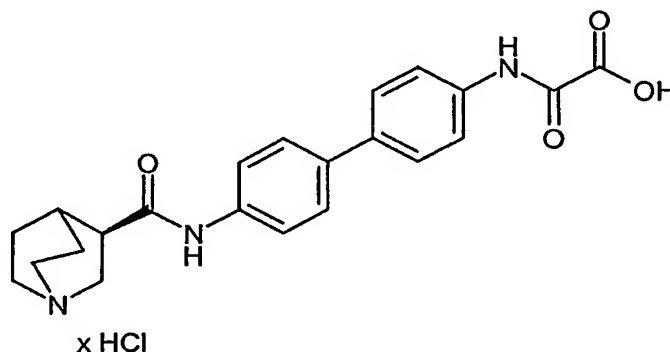
- 5 Zu einer Lösung von 100 mg (0.26 mmol) N-Isopropyl-4'-nitrobiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 11A) in 2.0 mL DMF werden 288.8 mg (1.28 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 47 mg (63.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.57$ min.

- 10 MS (DCI): $m/z = 291$ ($M+H$)⁺.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

[(4'-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]amino}biphenyl-4-yl)amino](oxo)essigsäure-Hydrochlorid



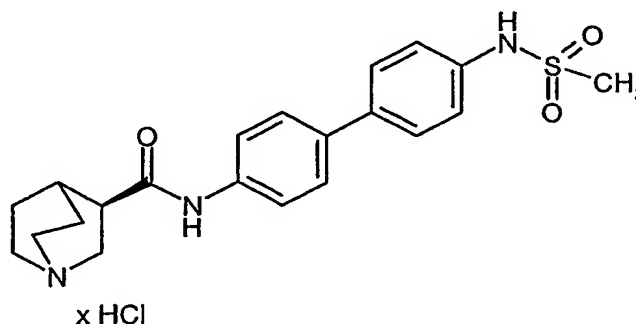
- 5
- Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 300 mg (1.43 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 180 mg (0.71 mmol) [(4'-Aminobiphenyl-4-yl)amino](oxo)essigsäure [CAS Registry-Nr. 100872-66-0] in 11 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 300 mg (2.14 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C
- 10
- wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die eingeeengten Produktfraktionen werden mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeeengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 64 mg (20.3 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.40$ min.

- 15
- MS (ESIpos): $m/z = 350$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 2

(3*R*)-*N*-{4'-[(Methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5 Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 300 mg (1.43 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 187 mg (0.71 mmol) N-(4'-aminobiphenyl-4-yl)methansulfonamid [CAS Registry-Nr. 82315-47-7] in 11 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 300 mg (2.14 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die eingeengten Produktfraktionen werden mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt und erneut eingeengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 186 mg (58.3 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

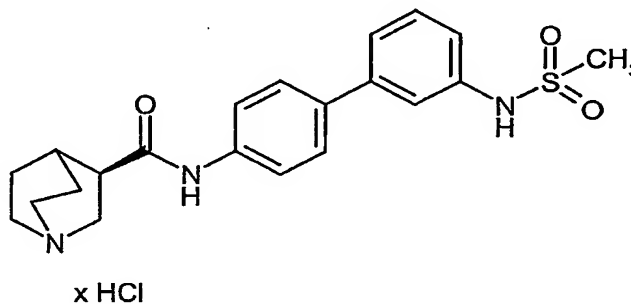
10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.45 (s, 1H), 10.19 (br. s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.42-3.10 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.59 min.

MS (ESIpos): m/z = 400 (M+H)⁺.

Beispiel 3

15 (3*R*)-N-{3'-[(Methylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



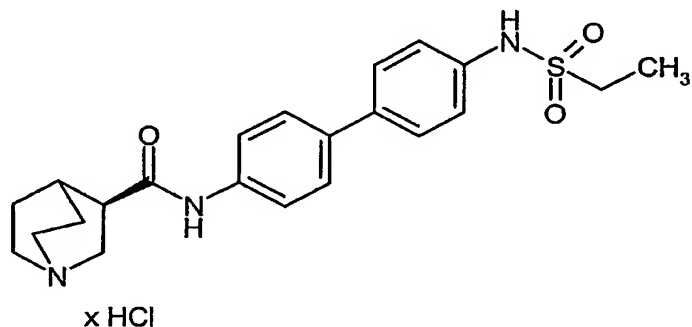
20 Zu einer Lösung von 60 mg (0.09 mmol) (3*R*)-N-(3'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 8A) in 1 mL DMF werden bei Raumtemperatur 63.6 µL (0.46 mmol) Triethylamin und 21.2 µL (0.27 mmol) Methansulfonsäurechlorid hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser verdünnt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, in 1 mL 1 N Salzsäure aufgenommen, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 14 mg (35.2 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.70 min.

25 LC-MS (Methode 2): R_t = 2.45 min.; m/z = 400 (M+H)⁺.

Beispiel 4

(3*R*)-*N*-{4'-[(Ethylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



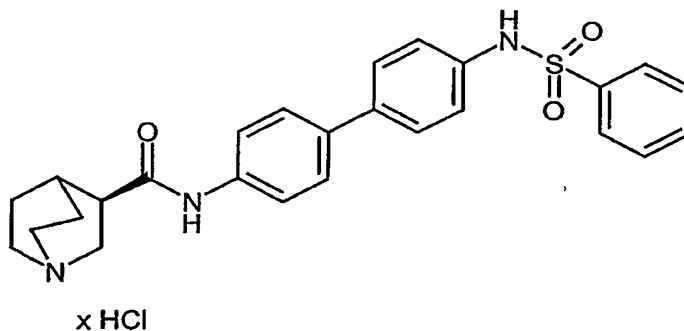
5 Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 39.1 mg (0.30 mmol) Ethansulfonsäurechlorid und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 2 mL einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 26 mg (35.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.71$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 5

(3*R*)-*N*-{4'-[(Phenylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



15 Eine Lösung von 80 mg (0.20 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 71.7 mg (0.41 mmol) Phenylsulfonsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und

der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 52 mg (51.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

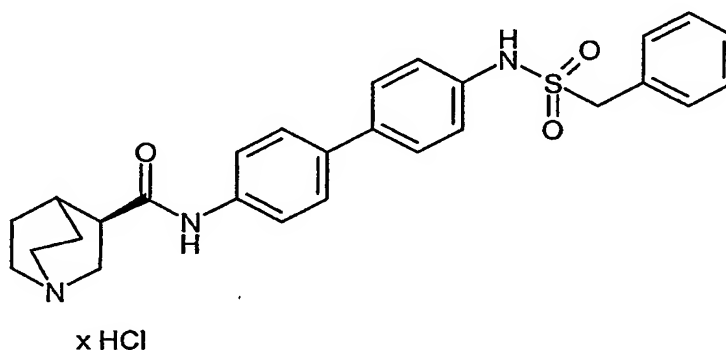
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.40 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.85 (br. s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.63-7.49 (m, 7H), 7.17 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.43-3.17 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min.

MS (ESIpos): m/z = 462 (M+H)⁺.

Beispiel 6

(3*R*)-N-{4'-[(Benzylsulfonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



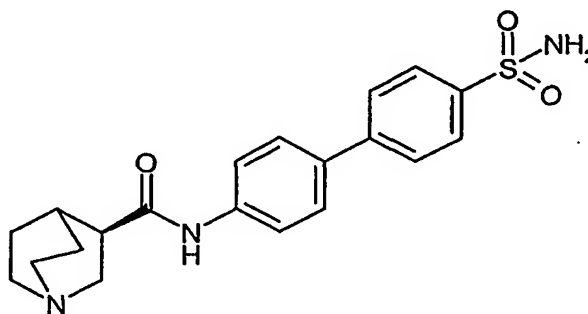
Eine Lösung von 80 mg (0.20 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 77.4 mg (0.41 mmol) Phenylmethansulfonsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 34 mg (32.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.12 min.

MS (ESIpos): m/z = 476 (M+H)⁺.

Beispiel 7

(3*R*)-N-[4'-(Aminosulfonyl)biphenyl-4-yl]chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

5 Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 216.3 mg (1.03 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 127.8 mg (0.51 mmol) (4'-Amino-4-biphenyl)-sulfonamid in 5.5 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 213.5 mg (1.54 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C werden weitere 216.3 mg (1.03 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid hinzugefügt. Nach weiteren 18 h bei 100°C wird das Produkt durch Zugabe von Acetonitril/Wasser (2:1) ausgefällt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 148 mg (71.9% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.06 (s, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.39 (s, 2H), 3.22 (dd, 1H), 2.93-2.58 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.33 (m, 1H).

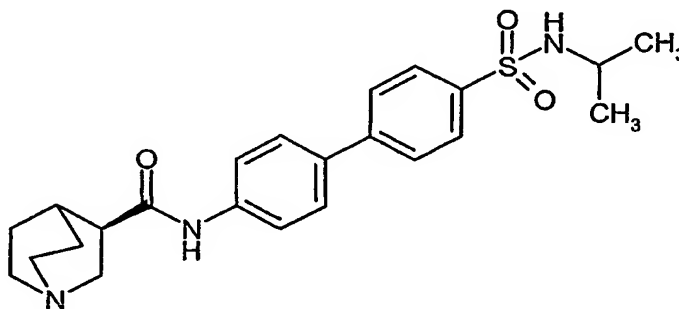
HPLC (Methode 1): R_t = 3.40 min.

MS (ESIpos): m/z = 386 (M+H)⁺.

15

Beispiel 8

(3*R*)-N-{4'-[(Isopropylamino)sulfonyl]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



x HCl

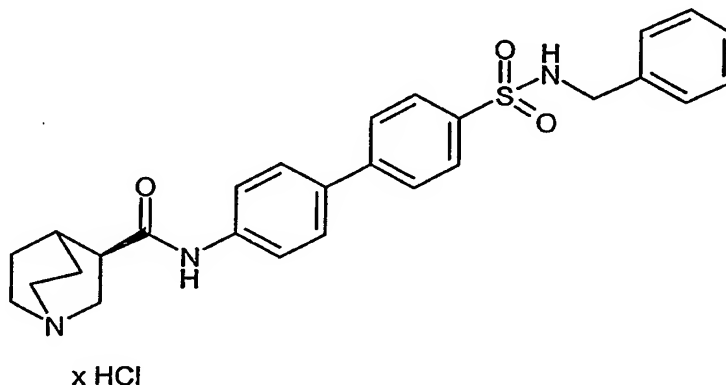
5 Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 65.1 mg (0.31 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 45.0 mg (0.15 mmol) 4'-Amino-N-isopropylbiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 12A) in 2.2 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 64.3 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 21 mg (29.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.93$ min.

10 MS (ESIpos): $m/z = 428$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 9

(3*R*)-N-{4'-[(Benzylamino)sulfonyl]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



15 Zu einer unter Argon hergestellten Mischung aus 74.5 mg (0.35 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid (Beispiel 5A) und 60 mg (0.18 mmol) 4'-Amino-N-benzylbiphenyl-4-sulfonamid (Beispiel 10A) in 2.2 mL einer 10:1-Mischung aus Dioxan und DMF werden 73.5 mg (0.60 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 18 h bei 100°C werden weitere 74.5 mg (0.35 mmol) (3*R*)-Chinuclidin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid hinzugefügt. Nach weiteren 24 h bei 100°C wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Acetonitril gelöst und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 5 mL einer 2:1-Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 64 mg (70.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

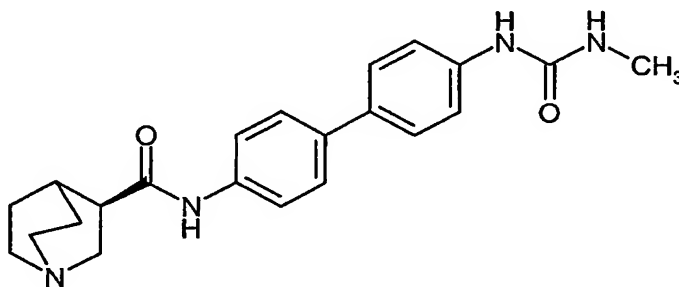
20

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.17$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 476 (M+H)^+$.

Beispiel 10

(3*R*)-N-(4'-{[(Methylamino)carbonyl]amino}biphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid



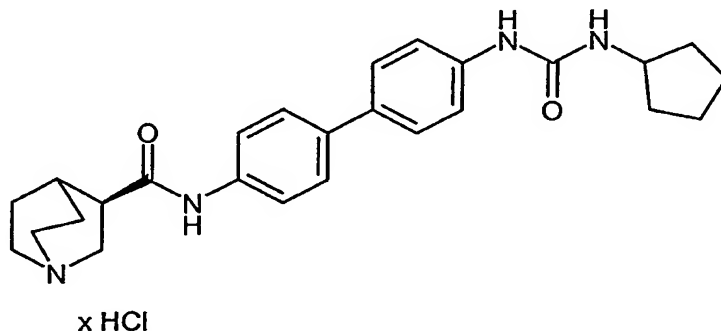
- 5 Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 17.4 mg (0.30 mmol) Methylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 47 mg (73.5% d. Th.)
10 der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.44$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 379 (M+H)^+$.

Beispiel 11

- 15 (3*R*)-N-(4'-{[(Cyclopentylamino)carbonyl]amino}biphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5 Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 33.8 mg (0.30 mmol) Cyclopentylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wird eine präparative HPLC durchgeführt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 28 mg (39.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

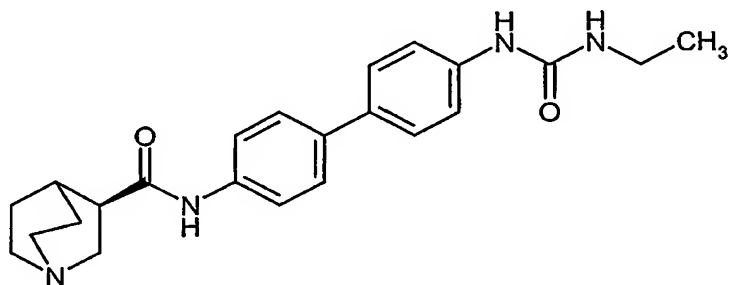
10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.33 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 6.29 (br. s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.29-3.08 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min.

MS (ESIpos): m/z = 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 **Beispiel 12**

(3*R*)-*N*-(4'--{[(Ethylamino)carbonyl]amino}biphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid



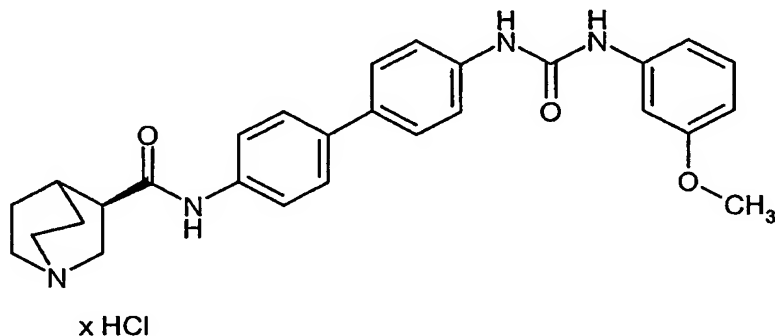
20 Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 21.6 mg (0.30 mmol) Ethylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 57 mg (88.0% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.62 min.

25 MS (ESIpos): m/z = 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 13

(3*R*)-N-[4'-{[(3-Methoxyphenyl)amino]carbonyl}amino]biphenyl-4-yl]chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



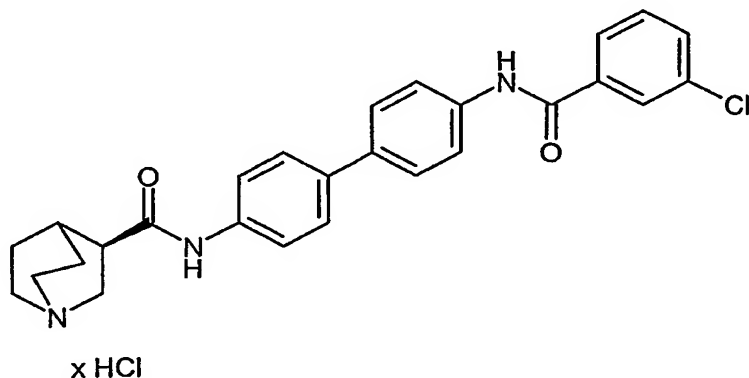
- 5 Zu einer Lösung von 60 mg (0.15 mmol) ((3*R*)-N-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) in 0.5 mL DMF werden 45.4 mg (0.30 mmol) 3-Methoxyphenylisocyanat und 84.8 μ L (0.61 mmol) Triethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 5 mL Wasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung
- 10 wird eine präparative HPLC durchgeführt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 22 mg (27.6% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.19$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺.

15 **Beispiel 14**

(3*R*)-N-{4'-[(3-Chlorbenzoyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



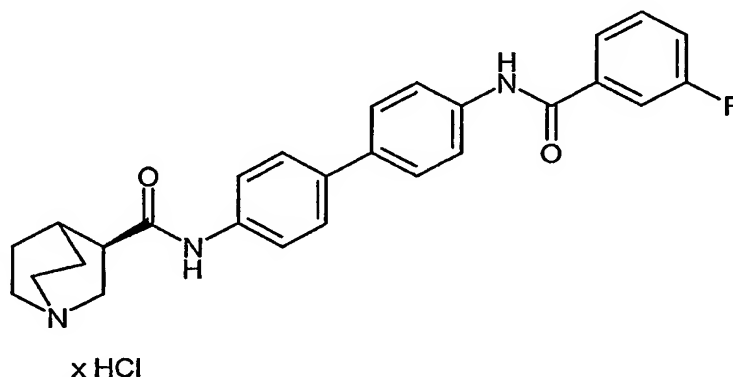
Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 44.4 mg (0.25 mmol) 3-Chlorbenzoesäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 62 mg (98.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.41$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 460$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 15

(3*R*)-*N*-{4'-[(3-Fluorbenzoyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 40.2 mg (0.25 mmol) 3-Fluorbenzoesäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 3 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 48 mg (73.4 % d. Th.) der Titelverbindung.

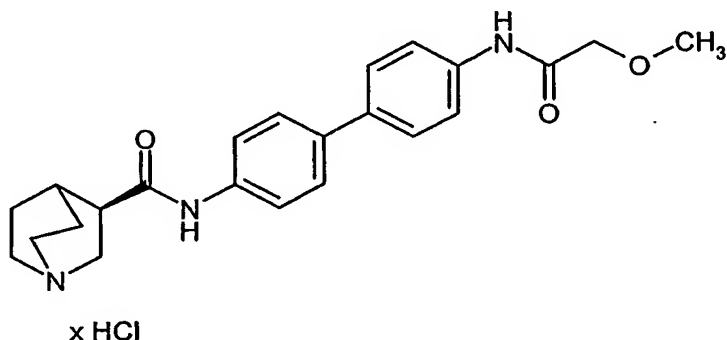
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.48$ (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.79-7.57 (m, 8H), 7.49 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.44-3.08 (m, 6H), 2.46 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.21$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 444$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 16

(3*R*)-*N*-{4'-[(2-Methoxyacetyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



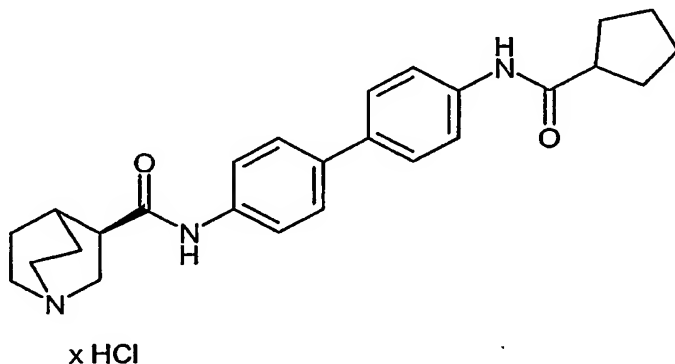
5 Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 27.5 mg (0.25 mmol) Methoxyessigsäurechlorid in 1.0 mL Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 mL DMSO versetzt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 5 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 16 mg (29.4 % d. Th.) der Titelverbindung.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.63$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 394$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 17

(3*R*)-*N*-{4'-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]biphenyl-4-yl}chinuclidin-3-carboxamid-Hydrochlorid

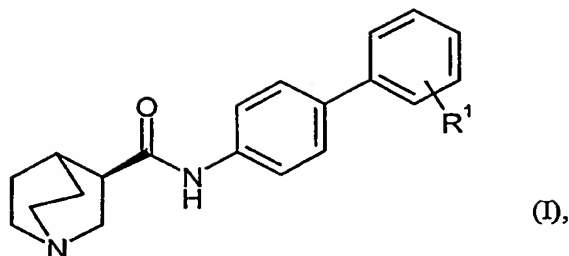


15 Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) ((3*R*)-*N*-(4'-Aminobiphenyl-4-yl)chinuclidin-3-carboxamid-Dihydrochlorid (Beispiel 7A) und 38.5 μ L (0.32 mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid in 1.0 mL

Pyridin wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 mL DMSO versetzt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt, mit 5 mL 1 N Salzsäure versetzt, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 22 mg (38.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.18$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 418$ ($M+H$)⁺.

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

in welcher

- 5 R^1 eine Gruppe der Formel $-NR^2-CO-NR^3R^4$, $-NR^2-CO-CO-OR^5$, $-NH-SO_2-R^6$, $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei
- R^2 Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl,
- R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl,
- 10 welches gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder
- R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein
- 15 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,
- R^5 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Aryl, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- R^6 C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 20 R^7 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,

- 5 R^8 C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_6 -Alkyl mit C_1 - C_6 -Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,
- bedeutet, und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei
- R^1 eine Gruppe der Formel $-NR^2-CO-NR^3R^4$, $-NR^2-CO-CO-OR^5$, $-NH-SO_2-R^6$, $-SO_2NHR^7$ oder $-NH-CO-R^8$, wobei
- R^2 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl,
- 10 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl,
- welches gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist, oder
- 15 R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, ein 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden,
- R^5 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, oder Aryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 20 R^6 C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Aryl substituiert ist,
- 25 R^8 C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl mit C_1 - C_4 -Alkoxy und Phenyl mit 1 bis 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1 -

C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert ist,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 2, wobei

5 R¹ eine Gruppe der Formel -NH-CO-NHR³, -NH-CO-CO-OH, -NH-SO₂-R⁶, -SO₂NHR⁷ oder -NH-CO-R⁸, wobei

R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl,

welches gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkoxy substituiert ist,

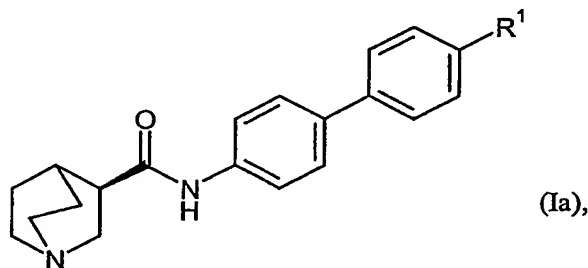
10 R⁶ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist,

R⁷ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist,

R⁸ C₅-C₆-Cycloalkyl, Methoxymethyl oder Phenyl, welches durch Fluor oder Chlor substituiert ist,

15 bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

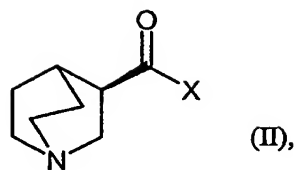
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, der Formel



in welcher R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel

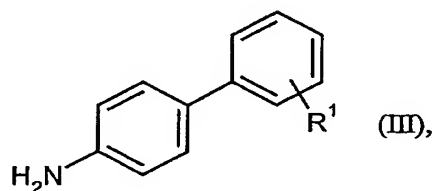


in welcher

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Pentafluorphenoxy steht,

5

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

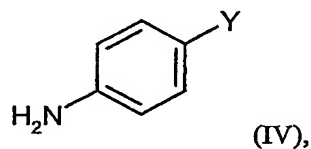
R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist,

10

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel

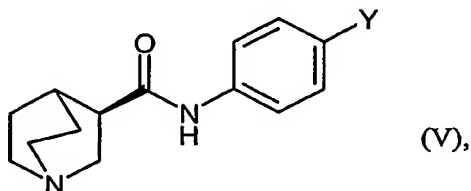


in welcher

15

Y für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Triflat oder Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel



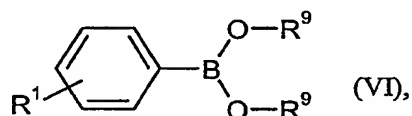
5

in welcher

Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,

umsetzt,

und diese dann in einer Kupplungsreaktion mit Verbindungen der Formel



10

in welcher

R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist, und

R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH₂CH₂- oder C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in Gegenwart einer Base umsetzt,

15

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im Wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 5 8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
9. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 10 10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- 15 11. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008037

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D453/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/078431 A (BOESS FRANK-GERHARD ; HAFNER FRANK-THORSTEN (DE); ERB CHRISTINA (DE);) 25 September 2003 (2003-09-25) cited in the application page 1, line 4 - line 7 page 15, line 14 - page 16, line 24 examples 2-4,12	1-11
A	DE 101 62 442 A (BAYER AG) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application page 2, line 3 - line 5 Seite 2, Formel (I) page 3, line 9 - line 12 page 5, line 65 - page 6, line 20 <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
* Special categories of cited documents :		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*S* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">10 November 2004</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">19/11/2004</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Hoepfner, W</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008037

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 998 429 A (MACOR JOHN ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) column 1, line 12 - line 13 Spalte 1, Formel I column 2, line 62 - column 3, line 56 Spalte 2, Formel II column 3, line 37 - line 38 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008037

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6, 10 and 11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008037

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03078431	A	25-09-2003	DE	10211415 A1	25-09-2003
			WO	03078431 A1	25-09-2003
DE 10162442	A	03-07-2003	DE	10162442 A1	03-07-2003
US 5998429	A	07-12-1999	AT	219081 T	15-06-2002
			AU	706944 B2	01-07-1999
			AU	2238797 A	10-09-1997
			BR	9707616 A	27-07-1999
			CA	2246051 A1	28-08-1997
			CN	1211983 A ,B	24-03-1999
			CZ	9802659 A3	16-02-2000
			DE	69713295 D1	18-07-2002
			DE	69713295 T2	09-01-2003
			EE	9800250 A	15-02-1999
			EP	0885221 A1	23-12-1998
			HK	1017357 A1	03-08-2001
			HU	9901273 A2	28-07-1999
			ID	15969 A	21-08-1997
			IL	125620 A	13-09-2001
			JP	2000505452 T	09-05-2000
			NO	983711 A	13-08-1998
			NZ	331145 A	28-02-2000
			PL	328614 A1	01-02-1999
			WO	9730998 A1	28-08-1997
			SK	102798 A3	11-01-1999
			TR	9801642 T2	23-11-1998
			US	6054464 A	25-04-2000
			ZA	9701082 A	25-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008037

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D453/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P, A	WO 03/078431 A (BOESS FRANK-GERHARD ; HAFNER FRANK-THORSTEN (DE); ERB CHRISTINA (DE);) 25. September 2003 (2003-09-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 4 - Zeile 7 Seite 15, Zeile 14 - Seite 16, Zeile 24 Beispiele 2-4, 12	1-11
A	DE 101 62 442 A (BAYER AG) 3. Juli 2003 (2003-07-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 3 - Zeile 5 Seite 2, Formel (I) Seite 3, Zeile 9 - Zeile 12 Seite 5, Zeile 65 - Seite 6, Zeile 20 ----- -/--	1-11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. November 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 19/11/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008037

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 5 998 429 A (MACOR JOHN ET AL)</p> <p>7. Dezember 1999 (1999-12-07)</p> <p>Spalte 1, Zeile 12 - Zeile 13</p> <p>Spalte 1, Formel I</p> <p>Spalte 2, Zeile 62 - Spalte 3, Zeile 56</p> <p>Spalte 2, Formel II</p> <p>Spalte 3, Zeile 37 - Zeile 38</p> <p>-----</p>	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008037

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 6, 10 und 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008037

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03078431	A	25-09-2003	DE 10211415 A1	25-09-2003
			WO 03078431 A1	25-09-2003
DE 10162442	A	03-07-2003	DE 10162442 A1	03-07-2003
US 5998429	A	07-12-1999	AT 219081 T	15-06-2002
			AU 706944 B2	01-07-1999
			AU 2238797 A	10-09-1997
			BR 9707616 A	27-07-1999
			CA 2246051 A1	28-08-1997
			CN 1211983 A ,B	24-03-1999
			CZ 9802659 A3	16-02-2000
			DE 69713295 D1	18-07-2002
			DE 69713295 T2	09-01-2003
			EE 9800250 A	15-02-1999
			EP 0885221 A1	23-12-1998
			HK 1017357 A1	03-08-2001
			HU 9901273 A2	28-07-1999
			ID 15969 A	21-08-1997
			IL 125620 A	13-09-2001
			JP 2000505452 T	09-05-2000
			NO 983711 A	13-08-1998
			NZ 331145 A	28-02-2000
			PL 328614 A1	01-02-1999
			WO 9730998 A1	28-08-1997
			SK 102798 A3	11-01-1999
			TR 9801642 T2	23-11-1998
			US 6054464 A	25-04-2000
			ZA 9701082 A	25-08-1997